ITEM 217 : AMYLOSE

Amylose = maladie de surcharge par anomalie de repliement protéique, ayant pour précurseur une protéine (> 20 types différents) pouvant donner > 20 types d'amyloses différents, avec un composant commun, le **composant P**
- Localisée ou généralisée : selon la déposition du précurseur dans l'organisme
- Principaux types : - **Amylose AL** (amylose immunoglobulinique) = **70%** des cas : chaînes légères d'Ig (*light chains*), de type λ ou κ
  - **Amylose AA** (*amyloidosis associated*) = 10-20% : amylose réactionnelle
  - **Amylose ATTR** (amylose à transthyrétine) = 10-20% : **ATTR mutée** (héréditaire) ou **non** (amylose sénile)

Physiopathologie

= **Dépôt extracellulaire** de **protéines de conformation fibrillaire anormale**, résultant d'une anomalie de repliement physiologique d'un précurseur protéique (par accumulation progressive ou concentration anormalement élevée)
- **Fibrilles rigides, linéaires, non branchées**, de longueur indéfinie, de diamètre de 10 nm, en amas désordonnés, de **structure β-plissée antiparallèle** (extrémités N- et C-terminales en directions opposées) ➙ responsable de la fixation du rouge Congo (sensible et spécifique de tous les dépôts d'amylose) avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée
- Associé à des **composants non fibrillaires** (communes à toutes les amyloses) : **composant amyloïde P** principalement (**glycoprotéine** produite par le foie), représentant **5**% des dépôts, responsable de l'insolubilité

AMYLOSE AL

- Précurseur = chaîne légère d'immunoglobuline, **λ** (plus souvent) ou **κ** ➙ associée systématiquement à la présence d'une **gammapathie monoclonale sanguine** et/ou **urinaire** maligne (**myélome, Waldenström**) ou bénigne (**MGUS**)
➙ Amylose présentant la plus grande variété de symptômes cliniques
➙ Les seuls organes épargnés par l'amylose AL sont le **corps vitré** et le **système nerveux central**

Cardiopathie amyloïde AL

= **Cardiomyopathie restrictive** avec atteinte diastolique, puis systolique : 60% des patients
- Manifestations : - **Asthénie, dyspnée, signes d'insuffisance cardiaque droite**
  - **Syncopes, AC/FA, trouble de conduction, mort subite**
- **ECG** : - **Microvoltage < 5 mm**
  - **Aspect de pseudo-infarctus** : **aspect QS de V1 à V3** (épaississement du myocarde)
- **RP** : absence de cardiomégalie
- **Echocardiographie** : - **Infiltration** : aspect hyper-brillant granité du myocarde
  - **Epaississement de la paroi du ventricule droit**
  - **Epaississement du septum inter-ventriculaire** > 12 mm
  - **Réduction de la taille de la chambre ventriculaire gauche** : ↗ PTDVG
- **IRM cardiaque** : - Raccourcissement du T1 (séquestration de gadolinium dans les dépôts amyloïdes)
  - **Epaississement du septum inter-ventriculaire** avec **hypertrophie ventriculaire**
- **Biomarqueurs pronostiques** (corrélés à la survie) : ↗ **NT-pro-BNP** (réduction > 30% ou < 300 ng/L = bonne réponse au traitement**)** et ↗ **troponine I et T**
➙ Principale cause de décès : médiane de survie à **6 mois** en cas d'atteinte cardiaque symptomatique

Néphropathie amyloïde AL

= **Néphropathie glomérulaire** : 30 à 50% des patients
- **Protéinurie** > 3 g/24h (jusqu'à 9-12 g/24h) : - Non corrélée à l'importance des dépôts amyloïdes
  - Ne diminue pas avec l'insuffisance rénale
- **Syndrome néphrotique**, classiquement pur, d'évolution progressive
- **Insuffisance rénale chronique progressive**, jusqu'à l'**insuffisance rénale terminale**
- **Echo rénale** : reins de taille normale ou augmentée, ne diminuant pas avec l'insuffisance rénale

Neuropathie amyloïde AL

= **Polyneuropathie périphérique axonale** : inaugurale dans 15% des cas
- **Atteinte sensitive** principalement : évolution ascendante, débutant par des paresthésies symétriques aux extrémités des MI, puis touchant la partie proximale des MI et les MS, douloureuse
- **Atteinte motrice** (65% des cas) : faiblesse musculaire
- **Atteinte végétative** (65% des cas) : **hypotension orthostatique** avec FC constante, **diarrhée motrice**, **trouble de la vidange gastrique**, **diminution de la sudation, dysfonctionnement vésical**
- **Syndrome du canal carpien** (50% des cas) : dysesthésies des mains, nocturnes puis permanentes
- EMG : **neuropathie axonale pure**

Hépatopathie amyloïde AL

= Concerne 25% des patients, généralement asymptomatique
- **Hépatomégalie** disproportionnée par rapport à l'atteinte biologique
- **Cholestase anictérique** modérée, avec ↗ PAL > ↗ GGT

Entéropathie amyloïde AL

= Retrouvé chez 80% des patients, rarement symptomatique
- **Macroglossie** (10%) = quasi-pathognomonique, avec empreintes des dents sur les bords latéraux, empêchant parfois l'alimentation
- **Dysgueusie,** voire **agueusie**
- **Malabsorption** (5% des patients)
- **Trouble de mobilité : pseudo-obstruction digestive, achalasie**
- **Troubles du transit** (plus souvent dus à la neuropathie végétative)
- **Saignement digestif** haut et/ou bas par **érosion muqueuse**

AMYLOSE AL	Autres atteintes		- **Myopathie amyloïde** : syndrome myogène à l'EMG, parfois rhabdomyolyse - **Déformations articulaires** : classiquement de l'épaule (en épaulette, ou *pad-shoulder*) - Atteinte splénique : **splénomégalie** avec **hyposplénisme** - **Polyarthralgie bilatérale et symétrique**, principalement des épaules, poignets, genoux, doigts - Endocrine (rare) : **insuffisance surrénalienne, goitre, hypothyroïdie** - Troubles de coagulation : - ↗ **du temps de thrombine** : anomalie hématologique la plus fréquente - **Purpura/hématome** : classiquement périorbitaire (signe de l'endoscopiste) - **Déficit en facteur X** (5%) : risque de saignement
	Confirmation diagnostique		- **Biopsie de site de référence** : - **Biopsie sous-muqueuse rectale** =: Se = 85 à 95% ➝ référence - **Aspiration de graisse abdominale sous-cutanée** : Se = 50 à 80% - **Biopsie de glandes salivaires accessoires** : Se = 50 à 80% - Biopsie d'autres sites en 2nd intention : **rénale, musculaire, cutanée**…
		Identification d'un dépôt amyloïde	- Dépistage par coloration standard HES : **dépôts extracellulaires** (tissu conjonctif, parois vasculaires), **homogènes, éosinophiles anistes** - **Coloration Rouge Congo** : dépôts rouges avec **biréfringence jaune-vert** en lumière polarisée = pathognomonique - Autres : - **Fluorescence** à la **thioflavine T** - **Bleu alcian** - **Métachromasie** au **cristal violet** - **Ac anti-composant P**
		Identification de la nature AL du dépôt amyloïde	- Test au **permanganate de potassium $KMnO_4$**: persistance des dépôts si amylose AL - **Immunohistochimie : Ac anti-chaînes légères d'Ig** (**anti-λ** ou **anti-κ**) sur prélèvement congelé ➝ Risque de faux positif (contamination par Ac sanguins) ou de faux négatif - **Spectrométrie de masse** (en développement)
	Diagnostic étiologique		- **Electrophorèse des protéines sanguines et urinaires** : pic gammaglobuline, hypogammaglobulinémie - **Immunofixation des protéines sériques** : identification de la chaîne lourde et légère - **Dosage des chaînes légères libres sériques** : quantification des chaînes légères libres λ ou κ, ratio κ/λ et suivi de la réponse au traitement de l'amylose AL - **Myélogramme** à la recherche d'un myélome
	TTT		- **Chimiothérapie anti-myélomateuse** : **dexaméthasone + méphalan** - En cas de forme grave = atteinte cardiaque clinique ou biologique : **bortézomib** - TTT symptomatique : prise en charge de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme, de l'IRC… - Suivi : évaluation de la réponse par **dosage des chaînes légères sériques**
AMYLOSE AA	= **Amylose réactionnelle** ou **inflammatoire** : due à une **maladie inflammatoire chronique préexistante** - Paucisymptomatique, de découverte souvent fortuite, principalement par **néphropathie amyloïde**		
	Manifestations		- **Néphropathie amyloïde AA** : protéinurie, insuffisance rénale progressive, avec HTA (20 à 35% des cas), et parfois **diabète insipide néphrogénique** ou **acidose tubulaire** - **Entéropathie amyloïde AA** : nausées, diarrhée, constipation, malabsorption, souvent associée à une hépatomégalie, voire une splénomégalie - **Cardiopathie amyloïde AA** (10%) : plusieurs années après l'insuffisance rénale, identique à l'AL - **Thyroïdopathie amyloïde AA** : généralement asymptomatique, ou **goitre à croissance rapide**
	Patients à risque		= Syndrome inflammatoire prolongé, généralement sur plusieurs années - **Infection chronique : tuberculose**, **ostéomyélite chronique**… - **Rhumatisme inflammatoire chronique : polyarthrite rhumatoïde**… - Syndrome auto-inflammatoire : **fièvre méditerranéenne familiale**, **TRAPS, syndrome hyper-IgD**…
	Identification de la nature AA		- Immunohistochimie : **Ac anti-SAA** - **Spectrométrie de masse**
Autres formes	**Amylose héréditaire**		= Expression d'un variant très amyloïdogène d'une protéine normale par mutation ponctuelle - Généralement à transmission autosomique dominante - **Amylose TTR** : plus fréquente (notamment au Portugal, Suède et Japon), par mutation du gène de la transthyrétine ➝ **atteinte nerveuse périphérique, cardiaque, rénale, opacités vitréennes** - A évoquer : sujet jeune, antécédents familiaux
	Amylose sénile		= Accumulation avec l'âge de transthyrétine non mutée, faiblement amyloïdogène - Dépôts principalement **myocardiques,** généralement asymptomatique
	Amylose des hémodialysés		= Accumulation de **β2-microglobuline** (↗ du taux sérique par l'insuffisance rénale) - Après une période de dialyse de 5 à 6 ans, risque réduit par les membranes de dialyses modernes - Distribution principalement **articulaire** et **périarticulaire**

Comparaison	Amylose	AMYLOSE AL	AMYLOSE AA
	Organes cibles	**Cœur** **Rein** **Nerfs périphériques** + **Tous les autres organes** (sauf SNC et corps vitré)	**Rein +++** **Tube digestif** **Thyroïde** **Cœur** (rarement)
	Diagnostic histologique	**Coloration Rouge-Congo** avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée	
		Immunofluorescence avec Ac anti-λ et anti-κ	**Immunohistochimie avec anti-SAA**
	Bilan complémentaire	Recherche de gammapathie monoclonale sanguine et/ou urinaire : électrophorèse des protéines, immunofixation, dosage des chaînes légères	Diagnostic étiologique d'un syndrome inflammatoire prolongé